

INFORMATION

Les biothérapies dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : des prix et des coûts à surveiller. Invitation à une plus large réflexion sur les prix des médicaments.

Gilles BOUVENOT *

Les rhumatismes inflammatoires de l'adulte concernés par cette note sont la polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite (SPA). Ces affections sont cause de douleurs, de handicaps fonctionnels en rapport avec des déformations et des destructions articulaires, d'altération très importante de la qualité de vie et, parfois, de manifestations systémiques extra-articulaires graves.

L'objectif de leur traitement est d'induire et de maintenir une rémission clinique et de limiter la progression de la dégradation articulaire. Hormis l'utilisation historique des sels d'or, les seuls traitements dits de fond utilisés jusqu'en 2000 étaient des médicaments chimiques : méthotrexate, sulfasalazine, D-pénicillamine, hydroxychloroquine, léflunomide, corticoïdes... Plus ou moins efficaces, plus ou moins bien tolérés, ils présentent l'avantage d'être peu coûteux : de l'ordre de 80 euros par mois pour le méthotrexate, le plus efficace d'entre eux et efficace chez 1/3 des PR. A partir de l'année 2000, la prise en charge médicamenteuse de ces maladies a considérablement évolué avec l'irruption de biothérapies ciblant les processus inflammatoires et réputées beaucoup plus efficaces. Actuellement au nombre de quinze, dont onze pour la seule PR (Tableau 1), elles sont prises en charge au taux de 100 % par l'Assurance maladie dans le cadre des ALD n° 22 (PR « évolutive ») et 27 (spondylarthrite grave), les RP avec manifestations axiales étant pris en charge en ALD 27. Elles figurent sur la liste dite « en sus » des prestations d'hospitalisation. Si ces biothérapies constituent un progrès indéniable par rapport aux traitements de fond chimiques, il n'est pas anodin de constater que leurs indications remboursables suppose généralement l'utilisation conjointe du méthotrexate, sauf si ce dernier s'est montré antérieurement inefficace ou mal toléré : elles ne concernent donc pas,

* Membre de l'Académie nationale de médecine

TABEAU 1. — Les onze biothérapies du traitement de la PR en France au 2 novembre 2018

Nom du princeps	Date AMM	Date Remboursement	Biosimilaires
Rémicade [®]	1999	2000	Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessli
Enbrel [®]	2000	2002	Benepali, Lifmior, Erelzi
Humira [®]	2003	2004	Amgevita, Imraldi, Bioepis, Cyltezo, Hyrimoz, Hulio
Mabthera [®]	2006	2006	Truxima, Rixathon
Orencia [®]	2007	2007	NA
Cimzia [®]	2009	2011	NA
Simponi [®]	2009	2012	NA
Roactemra [®]	2009	2009	NA
Olumiant [®]	2017	2017	NA
Xeljanz [®]	2017	2017	NA
Kevzara [®]	2017	2018	NA

sauf exceptions, la première ligne de traitement mais la deuxième ou la troisième, en particulier pour les trois produits les plus récents (Olumiant[®], Xeljanz[®], Kevzara[®]) [1]. Mais, plus que le différentiel d'efficacité entre les traitements de fond chimiques et les biothérapies, c'est leur différentiel de prix qui modifie de manière majeure le coût de la prise en charge de ces patients par la solidarité nationale et doit attirer l'attention.

En effet (Tableau 2), pour des traitements qui sont présumés à vie, le coût de la seule biothérapie des patients atteints de l'une de ces trois maladies est actuellement de l'ordre ou supérieur à 10 000 euros par an. Et ce coût est d'autant plus élevé que la prescription concerne les médicaments les plus récents alors même qu'ils ne constituent pas pour autant, au sens des avis de la de Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé [1], un progrès thérapeutique par rapport aux plus anciens. Or, en l'absence de progrès induit, le Code de la Sécurité sociale est formel : aucun nouveau produit ne devrait générer de surcoût.

Certes, des baisses régulières et substantielles de prix sont intervenues pour les produits les plus anciens, de l'initiative du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) [2]. C'est ainsi que Rémicade[®], doyen des biothérapies de la PR est actuellement disponible en milieu hospitalier aux alentours de 350 euros toutes les six semaines (l'intervalle préconisé de huit semaines est difficilement tenable par les patients), qu'Enbrel[®] est autour de 150 euros par semaine contre 286 en 2006 et 258 en 2011 et qu'Humira[®] est à 658 euros par mois à partir du 2 novembre 2018 contre 1175 en 2006 et 1025 en 2011. En revanche, il est surprenant de constater que

(voir tableau 2), Taltz[®] est à 979 euros par mois dans le RP et Kevzara[®] à 849 dans la PR. Or selon les avis de la CT [1] ni Kevzara[®] pour la PR ni Taltz[®] pour le RP n'apportent de progrès thérapeutique par rapport à l'existant. Il semble donc se produire une certaine spirale « inflationniste » des prix (même si elle est bien moindre que dans le cas des immunothérapies des cancers), à laquelle se conjugue le fait que le respect par le prescripteur des seules indications remboursables n'est pas assuré.

TABLEAU 2. — Les quinze biothérapies des rhumatismes inflammatoires de l'adulte en France au 2 novembre 2018

Les DCI sont entre parenthèses et sans majuscule	PR	SPA	RP	PRIX €
REMICADE[®] (Infliximab), Inflectra, Remsima, Flixabi, Zessli	+	+	+	100 mg : Rémicade 114 ; Inflectra 115
ENBREL[®] (etanercept), Benepali, Lifmior, Erelzi	+	+	+	25 mg Enbrel 78 ; 50mg Benepali : 147
HUMIRA[®] (adalimumab), Amgevita, Imraldi, Bioepis, Cyltezo, Halimatoz, Hulio	+	+	+	2 × 40 mg : 658 ; Hyrimoz : 502
SIMPONI[®] (golimumab)	+	+	+	50 mg : 778
CIMZIA[®] (certolizumab)	+	+	+	2 × 200 mg : 773
ORENCIA[®] (abatacept)	+		+	250 mg IV : 313 ; 4 × 125 mg s/cut : 923
ROACTEMRA[®] (tocilizumab) (IL-6)	+			105 (80 mg IV) ; 263 (200 mg IV) ; 526 (400 mg IV) ; 991 (s/cut 4 seringues)
STELARA (ustekinumab) (IL-12, IL-23)			+	45 mg : 2135
OTEZLA[®] (apremilast) (PDE4)			+	56 cp : 614
COSENTYX[®] (sécukinumab) (IL-17A)		+	+	1 seringue ou stylo : 588
OLUMIANT[®] (baricitinib) (JAK 1 et 2)	+			24 cp : 735
XELJANZ[®] (tofacitinib) (JAK)	+		+	56 cp : 735
MABTHERA[®] (rituximab), Truxima, Rixathon	+			100 mg Mabthera : 213 ; Truxima : 166 ; Rixathon id
KEVZARA[®] (sarilumab) (IL-6)	+			2 seringues : 849
TALTZ[®] (IL-17) (ixekizumab)			+	80 mg : 979

On peut espérer que l'arrivée des biosimilaires, dès lors que les princeps ne seront plus protégés par leurs brevets, induise des économies pour l'Assurance maladie. En réalité seuls trois princeps ont actuellement des biosimilaires : quatre pour Rémicade[®], trois pour Enbrel[®] et deux pour Mabthera[®]. À noter que le taux de pénétration des biosimilaires de Rémicade est actuellement de 90 % à l'AP-HP. Quant aux six biosimilaires très attendus d'Humira[®], puisqu'il s'agit de la biothérapie la plus

prescrite, ils ne pourront être opérants qu'en fin d'année 2018. Encore faut-il tempérer les espoirs et remarquer que le différentiel de prix entre princeps et biosimilaire n'est en France que de l'ordre de 15 % à la baisse [2], alors que la décote des génériques des produits chimiques atteint 50 à 60 %. Mais ceci s'explique par le fait qu'il est plus facile et moins coûteux de copier un « chimique » que de fabriquer un biosimilaire. Par ailleurs, une certaine propension à réduire les posologies dans certaines situations, afin de limiter les effets indésirables avec l'effet collatéral de réduire les coûts ne semble pas faire l'unanimité des spécialistes [3].

Un autre aspect d'intérêt à prendre en compte pour comprendre les coûts médicalement induits par ces maladies est la connaissance de la taille de leur population-cible pertinente justifiant la prescription et la prise en charge. C'est une des missions de la CT de l'estimer en fonction des données épidémiologiques disponibles, mais aussi de la fréquence relative des seules formes clinique retenues au remboursement [1] : de l'ordre de 30 000 patients pour la PR, de 4 000 pour la SPA et de 12 000 pour le RP. Ces nombres à ne pas dépasser ne paraissent pas préoccupants au regard des effectifs de patients bénéficiant des ALD correspondantes : 114 000 pour la SPA et 238 000 pour la PR [1, 4]. Il n'en demeure pas moins que le CEPS [2] considère la classe de ces biothérapies comme l'une des cinq contribuant le plus à la croissance des dépenses : 673 millions annuels d'euros (CAHT) dans son rapport de novembre 2016, à une époque où les produits les plus coûteux n'étaient pas encore sur le marché.

Dans le contexte général d'augmentation du nombre de patients pris en charge [1, 5], le bien fondé de chaque prescription, le fait que ces biothérapies ont le statut de médicament d'exception (leur prescription est donc supposée particulièrement justifiée), la révision systématique des prix à la baisse lors de l'obtention d'une extension de leurs indications, les répercussions des baisses de prix observées dans les pays de référence et les baisses de prix programmées des médicaments dits matures [2] suffiront-ils à maîtriser la perpétuelle augmentation des coûts [1,3,5] ? Le couple « Rhumatismes inflammatoires-Biothérapies » justifie surveillance. Mais, au-delà, la multiplication des traitements coûteux mis à disposition dans bien d'autres domaines que celui de la rhumatologie mérite, de la part de l'Académie nationale de médecine, une plus large réflexion avec la production de recommandations.

RÉFÉRENCES

- [1] HAS. Avis de la commission de la transparence Kevzara® (10 01 2018) et Taltz® (04 04 2018). Évaluation médicoéconomique des biothérapies dans la PR. Feuille de route. [En ligne] Disponible sur : <https://www.has-sante.fr> (consulté le 13 novembre 2018).
- [2] Site du CEPS Rapport d'activité Novembre 2016. [En ligne] Disponible sur : <https://solidarités-sante.gouv.fr> (consulté le 13 novembre 2018).
- [3] Verhoef LM *et al.* bDMARD dose reduction in rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search *Rheumatol Ther.* 2017;4:1-24.

- [4] Affection de longue durée. Prévalence (29 12 2017). [En ligne] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/> (consulté le 13 novembre 2018).
- [5] Expert A, Papinaud L, Demerens T. Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante en 2015. Données CNAMTS 29^e Congrès de la Société Française de Rhumatologie Paris décembre 2016.

